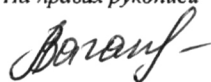


0-775509

На правах рукописи



ВАГАПОВА ЛИЛИЯ ИЛЬГИЗОВНА

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ
МАННИХА, СОДЕРЖАЩИХ НА ВЕРХНЕМ ОБОДЕ МОЛЕКУЛЫ
АЦЕТАЛЬНЫЕ (АЛЬДЕГИДНЫЕ) ГРУППЫ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

1

Казань-2009

Работа выполнена в лаборатории Элементоорганического синтеза Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

- Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор
Бурилов Александр Романович
- Официальные оппоненты:** доктор химических наук, член-корр. АН РТ
Нуретдинов Ильдус Аглямич
- доктор химических наук, профессор
Гуревич Петр Аронович
- Ведущая организация:** Учреждение Российской академии наук
Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва)

Защита диссертации состоится 22 апреля 2009 года в 14 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 022.005.01 при Учреждении Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, конференц-зал института.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, Учреждение Российской академии наук ИОФХ им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

Автореферат разослан 16 марта 2009 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000545840

Р.Г. Муратова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и цели исследования. Химия каликсаренов, в частности каликс[4]резорцинов, интенсивно исследуется на протяжении последних 30 лет. Повышенный интерес к этим макромолекулам связан с возможностью их использования в качестве строительных блоков для конструирования супрамолекулярных и координационных систем, которые находят применение для создания новых типов материалов, катализаторов, экстрагентов, а также для изучения механизмов молекулярного распознавания, являющихся основой биологических процессов. Ключевым моментом для создания таких систем является процесс распознавания субстрата рецептором, в качестве которого могут выступать каликс[4]арены. Гибкость каликсареновой платформы и эффективность процессов молекулярного распознавания зависят от природы, геометрии и числа функциональных групп, введенных в каликсареновую платформу. Химическая модификация каликс[4]резорцинов позволяет варьировать размер и форму молекулярной полости с получением соединений, отличающихся рецепторной и комплексообразующей способностью.

Поэтому развитие методов функционализации каликс[4]резорциновой платформы является **важной и актуальной** задачей.

Наиболее простым и доступным методом модификации каликс[4]резорцинов является реакция Манниха. Однако в литературе до начала наших исследований отсутствовали данные о синтезе каликс[4]резорциновых оснований Манниха с ацетальными (альдегидными) фрагментами на верхнем ободе молекулы. Разработка методов синтеза подобных соединений позволит получить новые молекулы «хозяева», которые могут найти применение в качестве строительных блоков для конструирования новых супрамолекулярных систем, обладающих практически полезными свойствами. Кроме того, наличие на верхнем ободе молекулы каликс[4]резорцина ацетальной группы, способной к различным превращениям, открывает широкие перспективы использования этих соединений в качестве полупродуктов для синтеза новых наноразмерных производных.

Целью настоящей работы являлась разработка методов синтеза каликс[4]резорциновых оснований Манниха, содержащих на верхнем ободе молекулы ацетальные (альдегидные) группы и изучение их свойств.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- исследование взаимодействия каликс[4]резорцинов с α -, β -, γ -аминоацетальными и β -аминоальдегидом; установление факторов, влияющих на синтетический результат реакции, определение конформационных особенностей строения полученных соединений;
- исследование возможности модификации полученных оснований Манниха ацетатными и диэтилдитиофосфатными фрагментами.
- исследование конденсации резорцина, 2-метилрезорцина с аминокетальными фрагментами, закрепленными на каликсареновой платформе; определение закономерностей, влияющих на синтетический результат этой реакции.

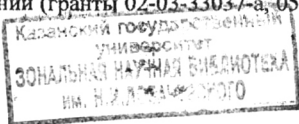
Научная новизна. Впервые в реакцию Манниха с каликс[4]резорцинами введены α -, β -аминоацетали и β -аминоальдегид, имеющие в составе молекулы вторичные аминогруппы; в результате этого получены новые производные, содержащие на верхнем ободе молекулы ацетальные и альдегидные группы. Впервые обнаружено, что варьирование экспериментальных условий и природы заместителей на нижнем ободе молекулы позволяет целенаправленно вводить в *орто*-положения ароматических ядер каликсареновой матрицы один или четыре альдегидных

фрагмента. Показано, что монозамещенные производные каликсаренов могут быть модифицированы путем конденсации с формальдегидом и α -аминоацеталем в соотношении 1:3:3 с образованием нового полифункционального каликс[4]резорцина. Реакцией Манниха каликс[4]резорцинов с первичными α -, γ -аминоацетальями в зависимости от соотношения исходных реагентов получены тетраоксазиновые и NH-содержащие производные каликс[4]резорцинов, в которых ацетальные группы связаны с атомом азота углеводородными спейсерами различной длины. Показано, что взаимодействие тетра-N-(2,2-диметоксипропил)аминометильных производных каликс[4]резорцинов с уксусным ангидридом в зависимости от экспериментальных условий позволяет получать новые каликсарены, содержащие на верхнем ободе молекулы 8 или 12 ацетатных групп. Впервые исследована конденсация резорцина, 2-метилрезорцина с аминоацетальями, содержащимися на верхнем ободе каликсареновой платформы. Показано, что данная реакция позволяет вводить в состав каликсарена, в зависимости от природы аминоацетального заместителя на верхнем ободе молекулы, два или четыре диарилметановых фрагмента. Взаимодействием оксазиновых производных каликс[4]резорцинов с алкильным заместителем у атома азота с резорцином и 2-метилрезорцином получены новые каликс[4]резорцины, содержащие на верхнем ободе молекулы четыре арильных фрагмента.

Практическая значимость. В результате проведенных исследований разработаны методы синтеза новых каликс[4]резорциновых оснований Манниха, содержащих на верхнем ободе молекулы ацетальные (альдегидные) группы. Показано, что эти соединения образуют смешанные супрамолекулярные агрегаты с полиэтиленимином, каталитический эффект которых в реакции гидролиза некоторых фосфатов превышает каталитический эффект аналогичных систем на основе аминотетраметиллированных каликс[4]резорцинов с алкильными заместителями при атоме азота в 100 и более раз. На основе каликс[4]резорцинов с ацетальными группами на верхнем ободе молекулы разработаны методы синтеза новых каликс[4]резорцинов, содержащих ацетатные, арильные, диарилметановые фрагменты.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на XI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Йошкар-Ола, 2004), Международном симпозиуме "Molecular Design and synthesis of supramolecular architectures" (Казань, 2004), Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004), International Conference Dedicated to 50th Anniversary of A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences (Москва, 2004), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003), XIth international seminar on Inclusion compounds ISIC-11 (Kyiv, Ukraine, 2007), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), XI школе-конференции по органической химии, посвященной 110-летию со дня рождения И. Я. Пастера (Екатеринбург, 2008). По материалам работы опубликованы 9 статей в центральных российских и международных научных журналах, 9 тезисов российских и международных конференций.

Работа выполнена в лаборатории Элементоорганического синтеза Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук в соответствии с научным направлением 4.10 по государственной бюджетной теме Института "Молекулярный дизайн селективных циклофановых рецепторов и конструирование супрамолекулярных систем, обладающих ионофорными, каталитическими и сенсорными свойствами на основе амфифильных каликсаренов, дендримеров, полимеров, ионов металлов и ПАВ" (№ гос. регистрации 0120.0503493). Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 02-03-33037-а, 05-03-32136-а, 08-03-



00512-а), Международным бюро Федерального министерства образования и научных исследований (Германия, BMBF, RUS 02/034) и программой №7 ОХНМ РАН “Химия и физико-химия супрамолекулярных систем и атомных кластеров”.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 161 странице, содержит 2 таблицы, 20 рисунков и состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 157 наименований. В первой главе представлен литературный обзор, в котором представлены современные данные об использовании реакции Манниха в органическом синтезе. Во второй главе представлены результаты собственных исследований реакций конденсаций каликс[4]резорцинов с α -, β - γ -аминоацетальными (β -аминоальдегидом) и формальдегидом (реакция Манниха), позволяющие синтезировать новые каликсарены, содержащие на верхнем ободе молекулы ацетальные, (альдегидные) группы. Показаны синтетические возможности этих соединений. В третьей главе представлены экспериментальные результаты собственных исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Ранее в нашей исследовательской группе под руководством д.х.н., профессора Бурилова А.Р. были изучены новые реакции фосфор- и азотсодержащих ацеталей с резорцином и его производными. Было показано, что в зависимости от экспериментальных условий и природы реагентов в изучаемых реакциях образуются новые линейные полифенолы или каликс[4]резорцины, содержащие на нижнем ободе молекулы азот- или фосфорорганические фрагменты.

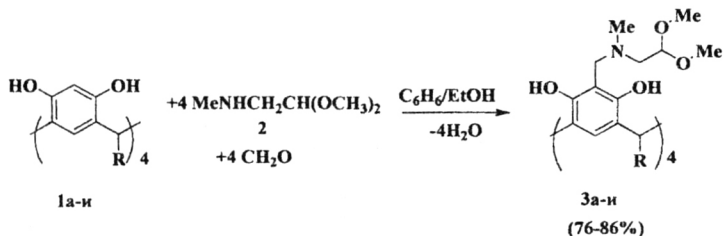
Исследование конденсации резорцина и его производных с ацетальными группами, закрепленными на каликсареновой платформе, будет способствовать получению на их основе новых полифенольных структур (каликсареновых или диарилметановых). Подобные соединения, способные к распознаванию и связыванию катионов металлов, могут найти применение в качестве катализаторов, экстрагентов, а также для конструирования наноразмерных частиц.

В качестве основного подхода, позволяющего ввести ацетальные группы в каликсареновую платформу, нами использовалась конденсация в тройной системе: каликс[4]резорцин, аминоацеталь, формальдегид (реакция Манниха). Варьирование природы аминоацетального фрагмента на верхнем ободе каликс[4]резорцинов позволит получить на их основе в реакции с резорцином и его производными различные типы новых полифенольных структур.

1.1 Взаимодействие каликс[4]резорцинов с диметилацеталем α -метиламиноацетальдегида

С целью синтеза каликс[4]резорцинов, содержащих на верхнем ободе молекулы ацетальные фрагменты, в которых ацетальная группа удалена от аминогруппы на один атом углерода, нами впервые было изучено взаимодействие каликс[4]резорцинов **1а-и**, диметилацеталей метиламиноуксусного альдегида **2** и формальдегида в соотношении 1:4:4. В результате этой реакции с высоким выходом получены каликс[4]резорцины **3а-и**. Варьирование углеводородного радикала на нижнем ободе каликс[4]резорцинов ($C_1 - C_{11}$) не приводит к иному синтетическому результату.

Строение соединений **3а-и** доказано методами спектроскопии ЯМР (1H , ^{13}C), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, а также методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (3σ), состав подтвержден данными элементного анализа.



R = CH₃(a), C₂H₅(б), C₃H₇(в), C₅H₁₁(г), C₆H₁₃(д),
C₇H₁₅(е), C₈H₁₉(ж), C₉H₁₉(з), C₁₁H₂₁(и)

Анализ спектров ЯМР ¹H соединений **3a-и** показывает, что положение мультиплета метиновых протонов, связывающих ароматические фрагменты, практически не меняется при увеличении длины цепи заместителя R, что свидетельствует в пользу реализации однотипных конформаций.

Методом двумерной 2D-ROESY спектроскопии были изучены конформационные особенности строения соединений **3a,б,г,е** в хлороформе. Так, в 2D-ROESY спектре соединения **3е** в хлороформе (рис.2) присутствуют только тривиальные кросс-пики CH₂(H⁶) ↔ CH₂(H⁵), CH₂(H¹⁰) ↔ NCH₃, CH(H¹¹) ↔ CH₂(H⁶, H⁵, H⁴); CH(H¹²) ↔ NCH₃, CH₂(H⁸, H¹⁰), при этом интенсивность кросс-пики между протонами метиленовой группы алкильного радикала (H⁶) и ароматическим протоном (H¹³) гораздо больше интенсивности кросс-пики между протонами метиленовой группы и метиновым протоном (H¹¹) каликсаренового остова, что свидетельствует в пользу реализации конформации «конус».

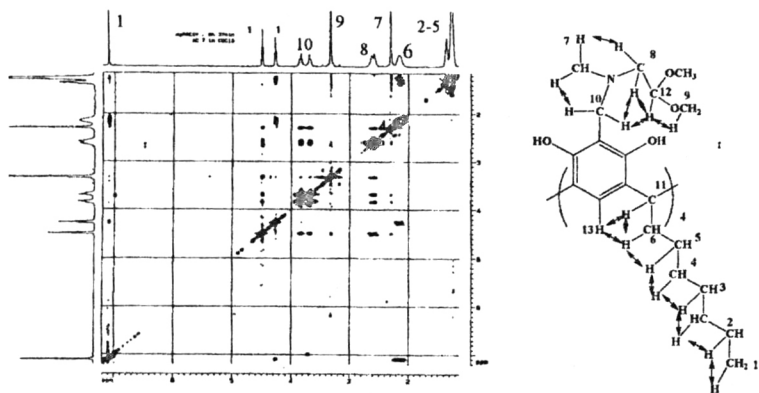


Рис. 2 – Спектр 2D ROESY соединения **3е**

Согласно данным PCA соединение **3е** (рис.3) находится в конформации «конус». Размер полости каликсареновой платформы составляет: по нижнему ободу -5.4 Å°, по верхнему ободу 8.2 и 8.9 Å°, а объем внутренней полости - 185 (Å°)³.

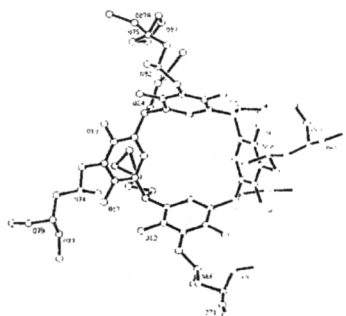


Рис. 3 – Геометрия молекулы **3e** в кристалле

Исследование самоассоциации каликс[4]резорцинов **3a, г, з, и** в хлороформе методом диэлькометрического титрования, проведенное совместно с лабораторией Высокоорганизованных сред ИОФХ им. А.Е. Арбузова под руководством к.х.н. Кудрявцевой Л.А., показало, что каликс[4]резорцины с ацетальными группами в аминометильном фрагменте, также как и их более простые аминалкилированные аналоги, формируют в хлороформе при низких концентрациях супрамолекулярные агрегаты типа «голова к голове». Критические концентрации мицеллообразования (ККМ) изученного ряда каликс[4]резорцинов **3a, г, з, и** с различной длиной алкильных радикалов изменяются слабо и лежат в области концентраций $(5 - 7.5) \times 10^{-5}$ моль/л. В то же время для аминометилированных каликс[4]резорцинов с этильными заместителями при атоме азота значения ККМ лежат в области $(7 - 10) \times 10^{-5}$ моль·л⁻¹. Из сравнения указанных величин видно, что наличие в каликс[4]резорцинах **3a, г, з, и** ацетальных групп, способных к образованию дополнительных водородных связей, облегчает агрегацию этих соединений в хлороформе, снижая их ККМ.

Совместно с той же группой исследователей изучен процесс самосборки в системах «полиэтиленимин – каликс[4]резорцин **3д** – вода – ДМФА» и каталитические свойства этих композиций в реакции гидролиза 4-нитрофенилбис(хлорметил)фосфината. Показано, что добавление аминометилированных каликс[4]резорцинов в систему на основе полиэтиленимина снижает значение критической концентрации агрегатообразования (ККА), что говорит в пользу образования смешанных супрамолекулярных агрегатов. При этом в присутствии каликс[4]резорцинов значительно изменяется радиус агрегатов, что также подтверждает образование совместных наноструктур. Так, для полиэтиленимина, модифицированного радикалами $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ (0.01 моль/л), радиус полимерной глобулы в присутствии каликс[4]резорцина **3д** (2.7×10^{-4} моль/л) увеличивается с 88 до 116 нм.

Установлено, что добавление в систему «полиэтиленимин – вода – ДМФА» каликс[4]резорцина приводит к перестройке микроархитектуры полимерной глобулы за счет водородных связей и гидрофобных взаимодействий, и изменяет свойства системы, в том числе и каталитические. При низких pH в присутствии систем «полиэтиленимин – каликс[4]резорцин **3д** – вода – ДМФА» значение константы скорости гидролиза 4-нитрофенилбис(хлорметил)фосфината увеличивается, по сравнению с некаталитическим процессом, в 560 раз (pH 8) и 1200 раз (pH 7). При этом было показано, что аналогичная система на основе аминалкилированного каликс[4]резорцина с

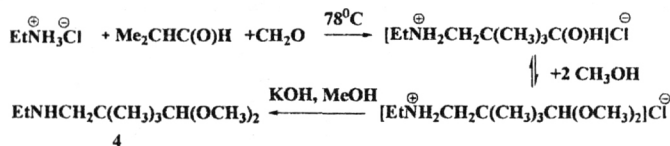
этильными радикалами при атоме азота проявляет незначительный каталитический эффект (при pH 9.5 значение константы скорости реакции увеличивается в 3 раза по сравнению с некаталитическим процессом).

Нелинейный вид профилей зависимости наблюдаемой константы скорости (k_{obs}) от концентрации полиэтилениминов в присутствии каликсаренов с выходом на плато говорит о предреакционном связывании фосфината смешанными агрегатами “полиэтиленимин – каликс[4]резорцин – вода – ДМФА”, аналогично образованию фермент-субстратных комплексов в биокатализе или комплексов мицелла – субстрат в мицеллярном катализе.

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что ацетальные заместители в аминотетильном фрагменте соединения 3д, вероятно, способствуют усилению рецепторных свойств каликс[4]резорцина и, как следствие, увеличению каталитической активности системы на основе полиэтиленимина в его присутствии.

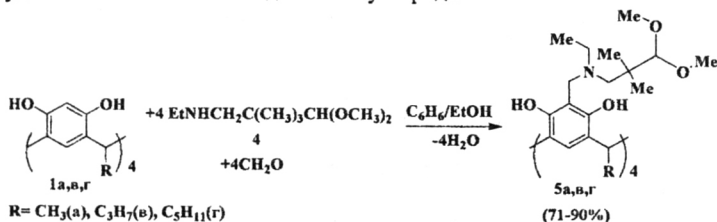
1.2 Взаимодействие N-(2,2-диметил-3,3-диметоксипропан-1-ил)этиламина с каликс[4]резорцинами

Следующим этапом нашей работы было получение аминокетала, в котором реакционный центр удален от аминогруппы на два атома углерода. Синтез N-(2,2-диметил-3,3-диметоксипропан-1-ил)этиламина 4 был осуществлен нами впервые в результате последовательного взаимодействия изомасляного альдегида с гидроклоридом этиламина, метанолом и параформом без промежуточного выделения альдегида по схеме:



Необходимо отметить, что попытки получить аминокеталь 4 нагреванием аминокетала с ортомуравьиным эфиром в присутствии NH_4Cl не привели к успеху из-за трудности разделения близких по температуре кипения продуктов реакции.

β -Аминокеталь 4 взаимодействует по реакции Манниха с каликс[4]резорцинами 1а,в,г с образованием соединений 5а,в,г (71-90%), в которых ацетальная группа удалена от атома азота на два атома углерода.



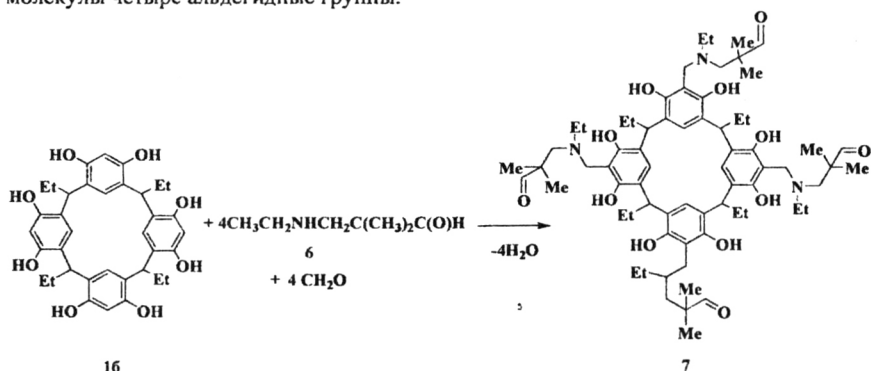
Строение соединений 5а,в,г доказано с привлечением методов спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, состав подтвержден данными элементного анализа. Методом двумерной 2D-ROESY-спектроскопии было установлено, что соединения 5а,в,г находятся в конформации «конус» (симметрии C_{4v}) с гссс-расположением заместителей.

1.3 Взаимодействие каликс[4]резорцинов с 3-(этиламино)-2,2-диметилпропаналем

Полученные нами результаты показывают, что введение в реакцию Манниха с каликс[4]резорцинами aminoацеталей, отличающихся длиной углеводородного спейсера между атомом азота и ацетальным фрагментом, приводит к образованию соответствующих тетразамещенных производных. Предстояло выяснить, будет ли оказывать влияние замена ацетальной группы в aminoацетале на альдегидную группу на синтетический результат реакции Манниха в ряду каликс[4]резорцинов.

С этой целью нами был синтезирован 3-(этиламино)-2,2-диметилпропаналь **6**, в котором альдегидная группа удалена от аминогруппы на два атома углерода. Показано, что реакция Манниха каликс[4]резорцинов со стерически загруженным β -аминоальдегидом **6** протекает неоднозначно. На синтетический результат этой реакции существенное влияние оказывает длина алкильного заместителя на нижнем ободе молекулы каликс[4]резорцина.

Взаимодействие каликс[4]резорцина с этильным радикалом на нижнем ободе молекулы с β -аминоальдегидом **6** и формальдегидом в соотношении исходных реагентов 1:4:4 в среде этанол/бензол, при комнатной температуре приводит к продукту тетразамещения каликсаренового макроцикла **7**, который содержит на верхнем ободе молекулы четыре альдегидные группы.



Введение в реакцию Манниха с aminoальдегидом **6** каликс[4]резорцинов с большей длиной алкильного радикала на нижнем ободе молекулы (пропильный и выше) приводит к образованию смеси продуктов моно- и тетразамещения.

Нами было изучено влияние температуры (25–50 °С), полярности растворителя, соотношения исходных реагентов на синтетический результат реакции Манниха каликс[4]резорцина **1e** ($\text{R}=\text{C}_7\text{H}_{15}$) с aminoальдегидом **6**.

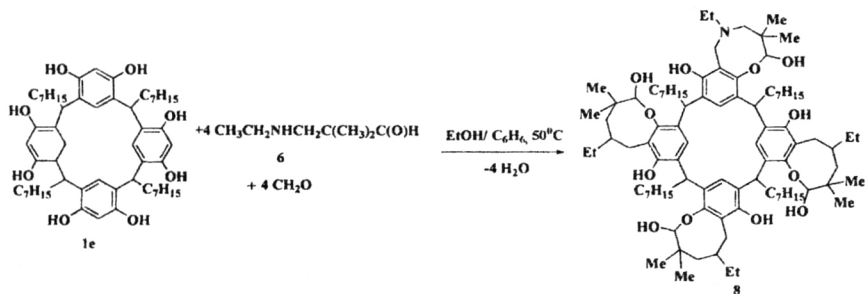
Результаты проведенных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

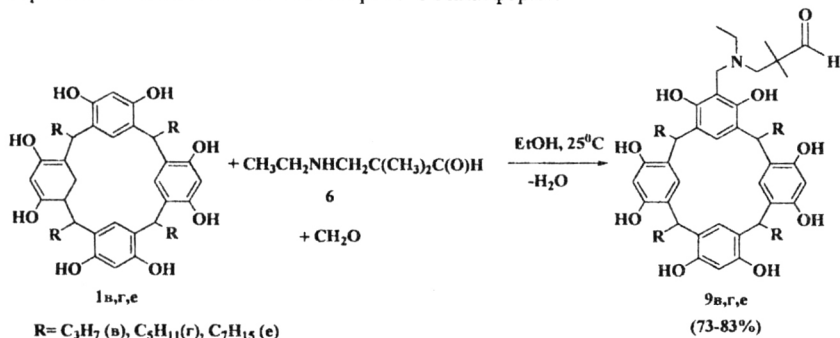
| № | Соотношение реагентов (каликсарен ($\text{R}=\text{C}_7\text{H}_{15}$) :амин:формальдегид) | Растворитель/ температура реакции | Продукт реакции, (выход,%) | |
|---|--|---|-------------------------------|---------|
| 1 | 1:4:4 | EtOH/ C_6H_6 /25 °С | 9e (38%) | 8 (26%) |
| 2 | 1:4:4 | EtOH/ C_6H_6 /50 °С | - | 8 (90%) |
| 3 | 1:4:4 | EtOH/25 °С | 9e (53%) | 8 (11%) |
| 4 | 1:1:1 | EtOH/25 °С | 9e (83%) | - |

Из таблицы видно, что варьирование экспериментальных условий, позволяет целенаправленно вводить в орто-положения ароматических ядер каликсарена один или четыре аминоальдегидных фрагмента.

Так, повышение температуры реакции способствует получению тетразамещенного каликс[4]резорцина **8**, образование которого является следствием протекающей во времени внутримолекулярной циклизации аминоальдегидного фрагмента.

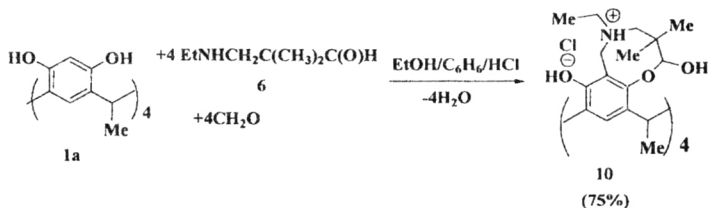


Проведение реакции каликс[4]резорцина **1e** ($\text{R}=\text{C}_7\text{H}_{15}$) с аминоальдегидом **6** и формальдегидом в этаноле при соотношении исходных реагентов 1:1:1, позволяет получать в качестве единственного продукт монозамещения каликс[4]резорцина **9e**, содержащий на верхнем ободе молекулы одну альдегидную группу. Это первый пример оснований Манниха на каликсареновой платформе.



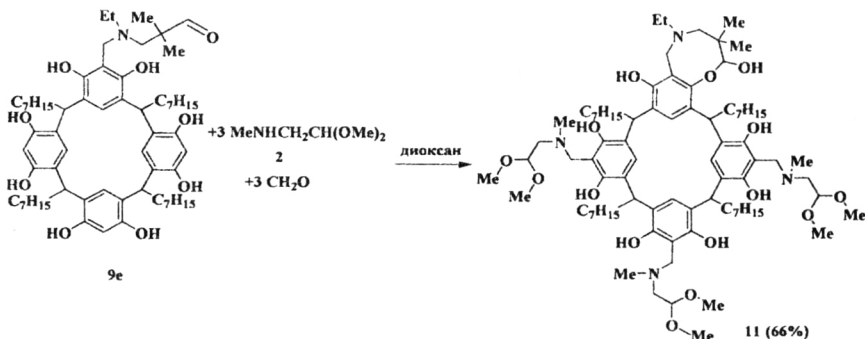
В результате реакции Манниха каликс[4]резорцинов с аминоальдегидом **6** в этаноле при соотношении исходных реагентов 1:1:1 с высокими выходами были получены другие представители гомологического ряда моно-N-(2,2-диметил-3-оксoproпан-1-ил)метиламинометильных производных каликс[4]резорцинов, **9b,g**.

Было также показано, что взаимодействие каликс[4]резорцина **1a** с аминоальдегидом **6** и формальдегидом в присутствии соляной кислоты приводит к образованию циклического полуацетала **10** солевого строения, который выпадает в осадок из реакционной смеси.



Структура полученных соединений **8**, **9в,г,е**, **10** доказана с привлечением методов спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, состав подтвержден данными элементного анализа.

С целью получения полифункционального каликс[4]резорцина, мы исследовали конденсацию каликс[4]резорцина **9е** с диметилацеталем α -метиламиноацетальдегида **2** и формальдегидом.



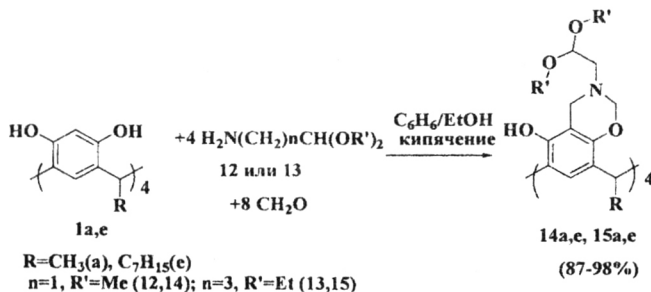
В результате проведения реакции в диоксане при соотношении исходных реагентов 1:3:3 с выходом 66% был получен продукт **11**, имеющий в своем составе три aminoацетальные и одну полуацетальную группы. Образование полуацетальной группы является следствием протекающей во времени циклизации aminoальдегидного фрагмента.

Строение полученного соединения **11** доказано данными методов спектроскопии ЯМР (^1H), ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа.

1.4 Реакции каликс[4]резорцинов с диметилацеталем aminoацетальдегида и диэтилацеталем 4-аминобутанала

Из литературы известно, что проведение реакции Манниха с первичными аминами, каликс[4]резорцинами и формальдегидом, приводит в зависимости от соотношения реагентов либо к тетраоксазиновым производным каликс[4]резорцина, либо к получению каликс[4]резорцинов с NH-функцией.

Нами в результате реакции каликс[4]резорцинов **1а,е** с диметилацеталем aminoацетальдегида **12** или диэтилацеталем 4-аминобутанала **13** и 8 экв. формальдегида в среде этанол/бензол получены новые тетраоксазиновые производные каликс[4]резорцина с ацетальными фрагментами на верхнем ободе молекулы **14а,е**, **15а,е**.



Строение соединений **14a,e**, **15a,e** доказано методами спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, состав подтвержден данными элементного анализа.

Изучение конформационных особенностей строения соединения **14a** методом 2D-NOESY-спектроскопии показало наличие в спектрах только тривиальных кросс-пиков. При этом интенсивность кросс-пика между протонами метильной группы и ароматическим протоном в три раза больше интенсивности кросс-пика между протонами метильной группы и метиновым протоном каликсаренового остова, что косвенно подтверждает конфигурацию «конус».

В литературном обзоре упоминалось, что взаимодействие каликс[4]резорцинов с первичными аминами и избытком формальдегида может привести к образованию продуктов реакции в виде смеси региоизомеров с C_4 , C_1 , C_s , C_{2v} -симметрией. Высокая симметричность сигналов протонов в спектре ЯМР ^1H может быть результатом образования региоизомера с C_4 -симметрией, в котором оксазиновые кольца ориентированы в одном направлении (рис. 4), либо структуры с C_{2v} -симметрией, в которой атомы кислорода оксазиновых фрагментов двух близлежащих ароматических колец направлены друг к другу.

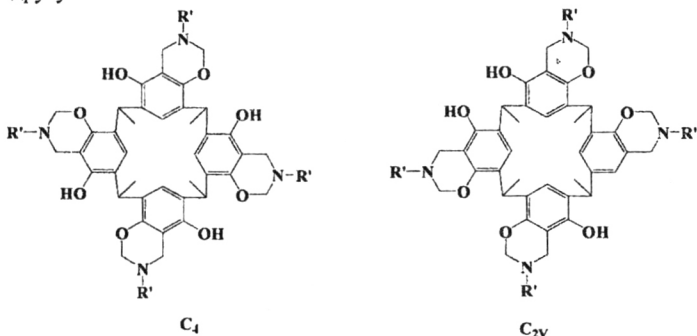
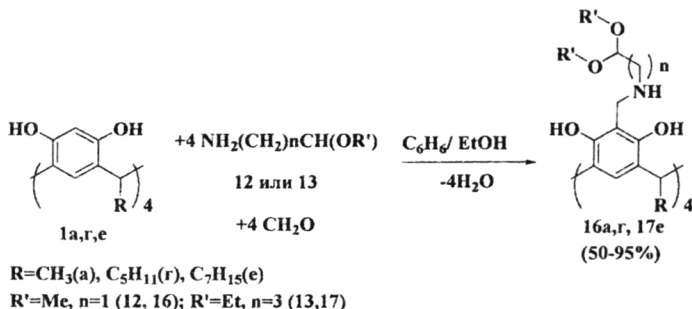


Рис. 4 – Схематическое изображение региоизомеров с C_4 и C_{2v} -симметрией

Для установления строения образовавшегося региоизомера были проведены дополнительные ЯМР эксперименты, которые показали, что при понижении температуры до 223К не происходит вымораживания до конфигурации «лодка»; в спектре ЯМР ^1H по-прежнему присутствует один пик ароматических протонов и один пик метиновых протонов каликсаренового остова; эти данные указывают на образование в

результате реакции единственного региоизомера с C_4 -симметрией, в котором оксазиновые кольца направлены в одну сторону.

Взаимодействие каликс[4]резорцинов **1a,г,е** с диметилацеталем аминокетальдегида **12** или диэтилацеталем аминокетальдегида **13** и формальдегидом в соотношении 1:4:4 в среде бензол/этанол приводит к образованию соединений с NH-функцией **16a,г, 17e**.



Строение соединений **16a,г, 17e** доказано с привлечением методов спектроскопии ЯМР ^1H , ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа.

Таким образом, в результате проведенных исследований было показано, что на результат реакции Манниха существенное влияние оказывают как строение исходных амина и каликс[4]резорцина, так и условия проведения реакции.

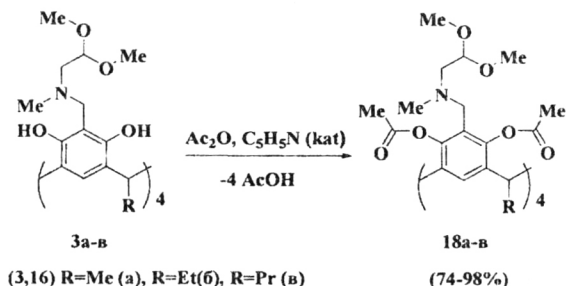
2 Изучение химических свойств каликс[4]резорцинов с ацетальными фрагментами на верхнем ободе молекулы

Наличие в полученных каликс[4]резорциновых основаниях Манниха двух потенциальных реакционных центров - гидроксильных и ацетальных групп - позволяет модифицировать данные соединения с целью получения новых молекул-«хозяев» для распознавания химических объектов, создания на их основе супрамолекулярных агрегатов с практическими полезными свойствами.

2.1 Реакции каликс[4]резорцинов, содержащих N-(2,2-диметоксипропил)метиламиноэтильные фрагменты на верхнем ободе молекулы, с уксусным ангидридом

Как уже упоминалось ранее, полученные нами каликс[4]резорцины, содержащие четыре аминотетильные группы на верхнем ободе молекулы, находятся в конформации «конус», которая стабилизируется круговой цепью водородных связей, образованных гидроксильными группами и атомом азота. Защита гидроксильных групп должна привести к разрыву этих связей, вследствие чего повысится конформационная подвижность каликсаренового остова, изменится размер и форма полости макроцикла. С этой целью, а также для формирования новых центров координации, нами было исследовано взаимодействие каликс[4]резорцинов **3a-в** с уксусным ангидридом. В присутствии пиридина удалось добиться селективного замещения протонов гидро-

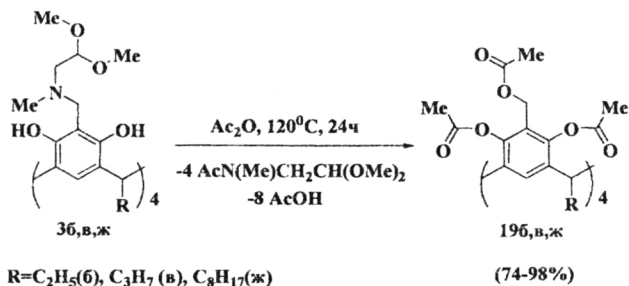
кислых групп на ацетильные фрагменты; в результате с высокими выходами получены соединения **18a-в**.



Строение полученных продуктов **18a-в** доказано с привлечением методов спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа.

Наличие в спектре ЯМР ^1H соединения **18a** двух наборов сигналов ароматических протонов, метиновых протонов ацетальной группы, метильных протонов ацетальной группы, метиленовых протонов и метильных протонов ацетогруппы указывает на то что это соединение находится в конформации «заторможенная лодка».

Проведение реакции ацилирования каликс[4]резорцинов **3б,в,ж** в избытке уксусного ангидрида приводит не только к замещению водородов гидроксильных групп, но и аминогруппы на ацетатный фрагмент с образованием продуктов **19б,в,ж** с количественным выходом, строение которых доказано данными методами спектроскопии ЯМР (^1H , C^{13}), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, состав подтвержден данными элементного анализа.

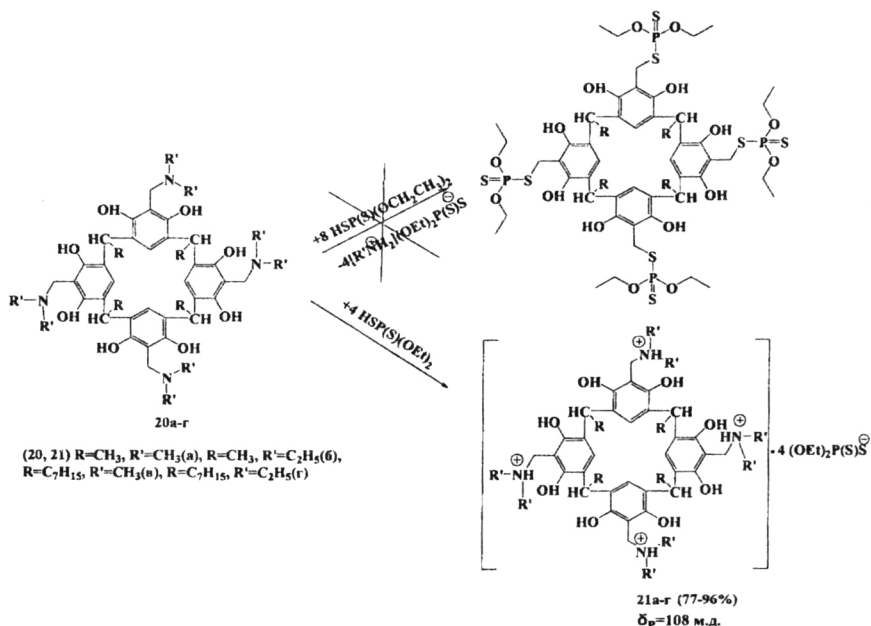


Исследование конформационного поведения соединения **19ж** методом 2D-ROESY ЯМР-спектроскопии показало, что полное замещение гидроксильных протонов октола **3ж** на ацетильные группы, трансформирует конформацию «конус» в конформацию «лодка». При комнатной температуре происходит быстрый процесс псевдодовращения типа «лодка-лодка*», заключающийся во взаимном переходе двух пар противоположных бензольных колец между квазиперпендикулярным и квазипланным положениями, относительно главной плоскости макроцикла. Промежуточной структурой при этом переходе является конформация «конус». В нашем случае процесс псевдодовращения несколько замедлен, благодаря чему в спектре ЯМР ^1H в виде

пары уширенных сигналов проявляются протоны ароматического кольца, метиленовые протоны, связанные с ацетатным фрагментом, а также протоны ацетильной и ацетатной групп в виде двух синглетов, соответствующие квазикопланарному и квазиперпендикулярному расположению ароматических колец.

В результате изучения реакции аминокетальных каликс[4]резорцинов с уксусным ангидридом была показана возможность целенаправленной трансформации каликс[4]резорцинов из конформации «конус» в конформацию «лодка», а также сформированы дополнительные центры координации.

Другой возможностью формирования новых центров координации в аминоалкилированных каликс[4]резорцинах является их взаимодействие с соединениями, содержащими подвижный атом водорода. Известно, что фенольные основания Манниха реагируют с тиофенолами, меркаптанами и др. путем обмена аминогруппы на соответствующую меркаптогруппу с образованием тиопроизводных фенолов. В соответствии с литературными данными, в результате реакции каликс[4]резорцинов **20**, выбранных нами в качестве модельных соединений, с 8 молями диэтилдитиофосфорной кислоты в хлороформе мы ожидали получить продукт замещения аминогрупп каликс[4]резорцина диэтоксидитиофосфатными фрагментами. Однако в результате реакции с выходом 77-96% были выделены аммонийные соли состава **21**.

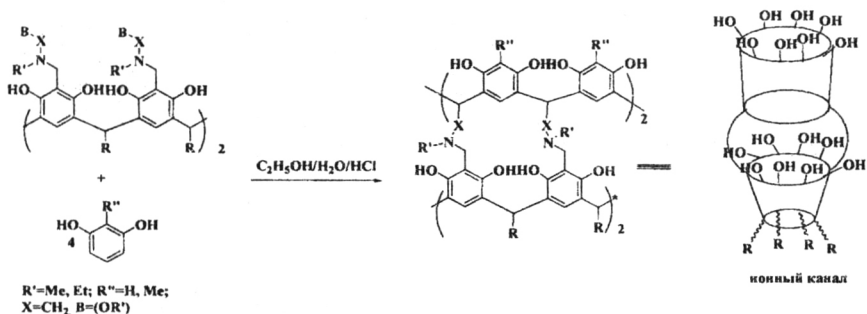


Строение продуктов доказано данными методов спектроскопии ЯМР (^{31}P , ^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа. Полученные солевые структуры обладают не только повышенной растворимостью по сравнению с исходными соединениями, но и дополнительными центрами координа-

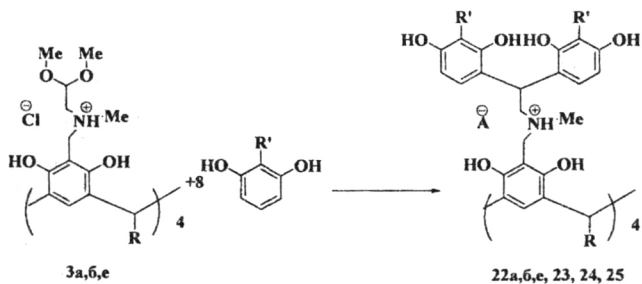
ции, а также потенциальной биологической активностью, благодаря наличию в них атомов фосфора и серы.

2.2 Исследование взаимодействия резорцина, 2-метилрезорцина с каликс[4]резорцинами, содержащими на верхнем ободе молекулы N-(диметоксизтил)метиламинометильные фрагменты

В результате конструирования полости макроцикла путем реакции конденсации резорцина и 2-метилрезорцина с ацетальными группами, прикрепленными к каликс[4]резорциновой платформе, мы ожидали образование структуры контейнерного типа, имеющие в составе два каликсареновых макроцикла.



Длину этого контейнера можно было бы многократно увеличивать путем последовательных реакций аминалкилирования и конденсации с производными резорцина.



(3, 22) $R = CH_3$ (a), C_2H_5 (b), C_7H_{15} (e), $R' = Me$, $A = Cl$

(23) $R = C_7H_{15}$, $R' = H$, $A = Cl^-$

(24) $R = C_7H_{15}$, $R' = Me$, $A = Br^-$

(25) $R = C_7H_{15}$, $R' = Me$, $A = CF_3COO^-$

Однако опыт показал, что реакция конденсации аминацетальных каликс[4]резорцинов с резорцином и 2-метилрезорцином в водно-спиртовой среде в присутствии концентрированной HCl приводит к образованию продуктов, содержащих

ших на верхнем ободе молекулы каликс[4]резорцина четыре диарилметановых фрагмента (22а-в) и 23, соответственно.

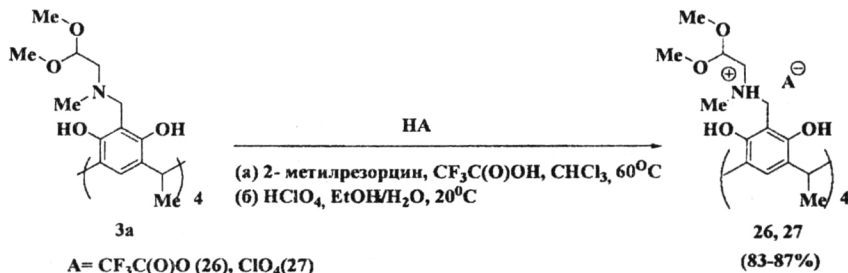
При этом было установлено, что варьирование температуры реакции (25°C - 78°C), а также длины алкильного заместителя на нижнем ободе каликсареновой матрицы не влияет на синтетический результат реакции.

С целью исследования влияния природы кислоты, растворителя на направление реакции 2-метилрезорцина с каликс[4]резорцином, а также на выход образующихся продуктов реакции, нами была изучена их конденсация в этаноле, воде и их смеси, в хлороформе в присутствии различных кислот. Показано, что основными продуктами этой реакции являются каликс[4]резорцины с четырьмя диарилметановыми фрагментами на верхнем ободе молекулы 22а,б,е, 24, 25 (таблица 2).

Таблица 2

| №эксп | Растворитель | кислота | Выход каликс[4]резорцина (%) |
|-------|-----------------------------|----------------------|------------------------------|
| 1 | EtOH/H ₂ O (1:1) | HCl _{конц} | 72% (22е) |
| 2 | EtOH | HCl _{конц} | 78% (22е) |
| 3 | EtOH | HBr | 91% (24) |
| 4 | без растворителя | CF ₃ COOH | 74%(25) |

Исключение составляют лишь реакции, проводимые в водных растворах кислот и в малополярных растворителях. Так, проведение этой реакции в малополярном растворителе (хлороформ) в присутствии трифторуксусной кислоты (длительное кипячение), приводит к образованию аммонийной соли каликс[4]резорцина 26.



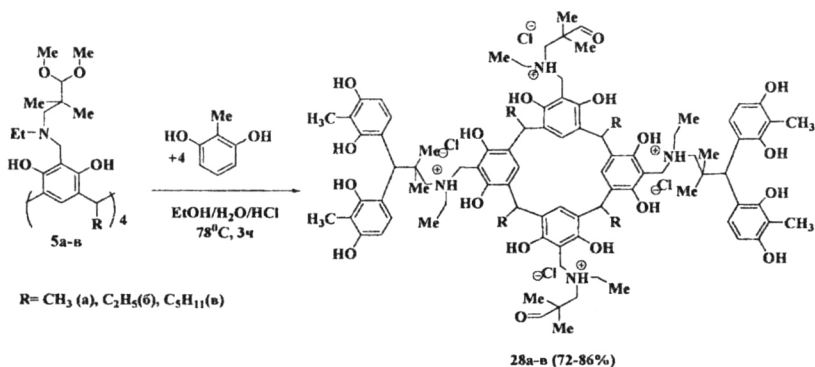
В то же время, кипячение каликс[4]резорцина 3 в избытке трифторуксусной кислоты в отсутствие растворителя приводит к образованию каликс[4]резорцина с четырьмя диарилметановыми фрагментами 25. Структура полученных продуктов 22а,б,е, 23, 24, 25, 26, 27 установлена с помощью спектроскопии ЯМР (¹H, ¹³C), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии. Соотнесение сигналов спектра ЯМР ¹³C соединений 22б, 24 было сделано на основе данных ЯМР HSQC и HMBC экспериментов. Состав продуктов подтвержден данными элементного анализа.

2.3 Исследование взаимодействия

тетра-N-(2,2-диметил-3,3-диметоксипропан-1-ил)этиламинотимильных производных каликс[4]резорцинов с 2-метилрезорцином

Полученные нами результаты исследования реакции конденсации аминокетального каликс[4]резорцина с резорцином и 2-метилрезорцином показали, что эти

реакции в водно-спиртовой или спиртовой среде, в присутствии сильных кислот приводят к образованию соединений, содержащих на верхнем ободе молекулы четыре диарилметановых фрагмента. При этом аминогруппа в условиях эксперимента превращается в аммонийную соль, являющуюся сильным акцептором. Из литературы известно, что α -галогенпроизводные ацетальдегида, имеющие электроноакцепторные заместители рядом с карбонильной группой, в реакциях конденсации с резорцином каликсаренов не образуют. Мы предположили, что конденсация 2-метилрезорцина с N-(2,2-диметокси-3-оксопропан-1-ил)аминометильными производными каликс[4]резорцинов, в которых акцепторное влияние аммонийной аминогруппы ослаблено, в результате удаления атома азота от ацетальной группы на два атома углерода, будет способствовать образованию бис-каликсареновой структуры.



Однако, в результате взаимодействия каликс[4]резорцинов **5a-в** с 10 экв. 2-метилрезорцина были получены продукты конденсации, **28a-в**, структура которых доказана данными методов спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (ESI), а также данными элементного анализа.

Таким образом, нами показано, что на результат конденсации резорцина и его производных с ацетальными группами, закрепленными на каликсареновой матрице, существенное влияние оказывает величина и строение спейсера (углеводородного скелета) между ацетальной группой и атомом азота.

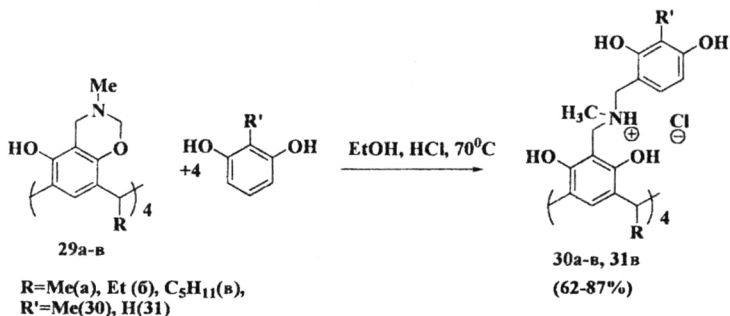
Образование диарилметановых структур на каликс[4]резорциновой платформе вместо ожидаемых бис-каликсареновых продуктов, вероятно, обусловлено электронными (деактивация *орто*-положения резорцинового остатка по причине близости электроноакцепторной группы) и стерическими (особой предорганизацией аминоацетальных фрагментов на каликс[4]резорциновой платформе) факторами.

2.4 Исследование взаимодействия оксазиновых производных каликс[4]резорцинов с 2-метилрезорцином и резорцином

Взаимодействие резорцина и 2-метилрезорцина с оксазиновыми производными каликс[4]резорцинов, содержащими ацетальные группы на верхнем ободе молекулы, может привести как к продуктам конденсации с ацетальной группой, так и к продуктам аминалкилирования 2-метилрезорцина с раскрытием оксазинового цикла. Для выяснения реакционной способности молекул резорцина и 2-метилрезорцина в условиях реакции конденсации, а также для получения новых макроциклических ре-

цепторов было целесообразно провести модельную реакцию аминоалкилирования 2-метилрезорцина и резорцина тетраоксазиновыми производными каликс[4]резорцина в присутствии кислоты.

Нами показано, что тетраоксазиновые производные каликс[4]резорцинов **29a-в** в этаноле в присутствии небольших количеств кислоты в качестве катализатора могут аминоалкилировать 2-метилрезорцин и резорцин с образованием продуктов **30a-в** и **31в**, соответственно.



Строение полученных соединений **30a-в, 31в** было установлено с помощью спектроскопии ЯМР ¹H, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии. Состав подтвержден данными элементного анализа. Соотнесение сигналов спектра ЯМР ¹³C соединения **30б** было сделано на основе данных ЯМР (HSQC, HMBC) экспериментов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые изучены реакции конденсации каликс[4]резорцинов с α-, β-аминоацетальдами (β-аминоальдегидом), имеющими в составе молекулы вторичные аминогруппы, и формальдегидом, в результате которых получены новые каликс[4]резорцины, содержащие на верхнем ободе молекулы ацетальные или альдегидные группы.
2. Установлено, что варьирование экспериментальных условий и природы заместителей на нижнем ободе молекулы позволяет целенаправленно вводить в *орто*-положения ароматических ядер каликсареновой матрицы один или четыре аминокальдегидных фрагмента. В результате дальнейшей модификации монозамещенного производного получен каликсарен, содержащий на верхнем ободе различные по природе аминокальдегидные фрагменты.
3. Показано, что вовлечение в реакцию Манниха с каликсаренами первичных α-, γ-аминоацеталей позволяет в зависимости от экспериментальных условий получать каликсарены, содержащие на верхнем ободе молекулы оксазиновые или NH-фрагменты, связанные с ацетальными группами углеводородными спейсерами различной длины.
4. Найдено, что реакция тетра-N-(2,2-диметоксипропил)аминометильных производных каликс[4]резорцинов с уксусным ангидридом в зависимости от экспериментальных условий позволяет получать каликсарены, содержащие на верхнем ободе молекулы 8 или 12 ацетатных групп.
5. Показано, что каликс[4]резорцины, содержащие на верхнем ободе молекулы диалкиламинометильные фрагменты, при взаимодействии с диэтилдитиофосфорной кислотой образуют солевые структуры.

6. Впервые исследована конденсация резорцина, 2-метилрезорцина с аминоацетальными заместителями в *орто*-положении между гидроксильными группами каликсарена, в результате которой разработан метод синтеза новых каликс[4]резорцинов, содержащих на верхнем ободе молекулы диарилметановые фрагменты. Предложенная методика позволяет вводить в состав каликсарена, в зависимости от природы аминоацетального заместителя на верхнем ободе молекулы, два или четыре диарилметановых фрагмента.
7. Установлено, что взаимодействие тетрабензоксазиновых производных каликс[4]резорцина с резорцином и 2-метилрезорцином в этаноле в присутствии кислоты приводит к образованию новых каликсаренов солевого строения, содержащих на верхнем ободе молекулы арильные фрагменты.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи:

1. Бурилов, А.Р. Новые основания Манниха на каликс[4]резорцинольной платформе, содержащие ацетальные группы [Текст] / А.Р. Бурилов, Л.И. Вагапова, М.А. Пудовик, В.Д. Хабихер, А.И. Коновалов // Изв. АН. Сер. хим. – 2003. – №10. – С.2155 – 2156.
2. Burilov, A.R. New reaction of disintegration of calixarene cycle under action of electrophilic reagents [Text] / A.R. Burilov, E.M. Kasymova, L.I. Vagapova, S.V. Bucharov, N.A. Mukmeneva, K.M. Enikeev, M.A. Pudovik, W.D. Habicher, I. Baer and A.I. Kononov // *Chemical Listy* 98. – 2004. – V.98. – P.93.
3. Бурилов, А.Р. Синтез и агрегационные свойства новых аминоацеталей на каликс[4]резорциновой платформе [Текст] / А.Р. Бурилов, Л.И. Вагапова, М.А. Пудовик, Т.Н. Паширова, И.С. Рыжкина, Л.А. Кудрявцева, А.П. Тимошева, В.Д. Хабихер, А.И. Коновалов // Изв. АН. Сер.хим. – 2006. – №5. – С.888 – 891.
4. Бурилов, А.Р. Ацетилирование каликс[4]резорцинов, включающих аминоацетальные фрагменты [Текст] / А.Р. Бурилов, Л.И. Вагапова, М.А. Пудовик, А.И. Коновалов // Журн. общ. химии. – 2007. – Т. 77. – Вып.4. – С.695 – 697.
5. Рыжкина, И.С. Супрамолекулярные системы амфифильных производных каликс[4]резорцинарен и поверхностно-активных веществ в хлороформе [Текст] / И.С. Рыжкина, А.П. Тимошева, А.В. Чернова, Р.Р. Шагидуллин, А.А. Газизова, В.Д. Хабихер, Т. Краузе, Л.И. Вагапова, А.И. Коновалов // Изв. АН. Сер. хим. – 2007. – №3. – С.459 – 466.
6. Вагапова, Л.И. Солевые структуры на основе аминоалкилированных каликс[4]резорцинов и диэтилдитиофосфорной кислоты [Текст] / Л.И. Вагапова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, А.И. Коновалов // Журн. общ. химии. – 2008. – Т.78. – Вып.2. – С.332 – 334.
7. Бурилов, А.Р. Каликс[4]резорцины, содержащие ацетальные фрагменты [Текст] / А.Р. Бурилов, Л.И. Вагапова, М.А. Пудовик, А.И. Коновалов // Журн. общ. химии. – 2008. – Т.78. – Вып.8. – С.1403 – 1404.
8. Паширова, Т.Н. Агрегационное поведение и каталитические свойства систем на основе аминотетраметиллированных каликс[4]резорцинарен и полиэтилениминов [Текст] / Т.Н. Паширова, С.С. Лукашенко, Э.М. Косачева, М.В. Леонова, Л.И. Вагапова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, Л.А. Кудрявцева, А.И. Коновалов // Журн. общ. химии. – 2008. – Т.78. – Вып.3. – С.417 – 423.
9. Вагапова, Л.И. Новые каликс[4]резорцины, содержащие в составе молекулы альдегидные фрагменты [Текст] // Л.И.Вагапова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – №1. – С.238 – 240.

Тезисы докладов:

1. Burilov, A.R. New reactions of electrophilic substitution among calix[4]resorcinols [Text] / A.R. Burilov, I.L. Nikolaeva, E.M. Kasymova, S.V. Bukharov, G.N. Nugumanova, L.I. Vagapova, N.A. Mukmeneva, E.A. Teregulova, K.M. Enikeev, M.A. Pudovik, A.I. Kononov // Тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Казань. – 2003. – Т.4. – С.42.
2. Вагапова, Л.И. /Синтез и свойства новых аминокеталей на каликс[4]резорцинольной платформе [Текст] / Л.И. Вагапова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, В.Д. Хабихер, И. Байер, А.И. Коновалов // Тезисы докладов международной научно-технической конференции “Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений”, Самара. – 2004. – С.91.
3. Burilov, A.R. Synthesis and properties of new calyx[4]resorcinols, containing functional groups in ortho position of benzene rings [Text] / A.R. Burilov, L.I. Vagapova, E.M. Kasimova, Ju.M. Volodina, M.A. Pudovik, W.D. Habisher, I. Baier, A.I. Kononov // Book of abstracts of international Conference Dedicated to 50th Anniversary of A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds “Modern trends in organoelement and polymer chemistry”, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. – 2004. – P.167.
4. Вагапова, Л. И. Новые аминокеталы на каликс[4]резорцинольной платформе. Синтез и свойства [Текст] / Л. И. Вагапова, А.Р.Бурилов, М. А. Пудовик, В. Д. Хабихер, И. Байер, А. И. Коновалов // Сборник тезисов XI Всероссийской конференции “Структура и динамика молекулярных систем”, Яльчик. – 2004. – С.56.
5. Vagapova, L. I. Synthesis and properties of new calix[4]resorcinols bearing aminoacetal fragments on the upper “rim” of the molecules [Text] / L.I. Vagapova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, W.D. Habisher, I.Baier, A.I.Kononov // Third International Symposium “Molecular design and synthesis of supramolecular architectures” Kazan, Russia. – 2004. – P.159.
6. Рыжкина, И.С. Обращенные мицеллярные системы на основе амфифильных каликс[4]резорцинарен и поверхностно-активных веществ [Текст] / И.С. Рыжкина, А.П. Тимошева, А.В. Чернова, А.А. Газизова, Л.И. Вагапова, А.И. Коновалов, В.Д. Хабихер, Т. Краузе // Сборник тезисов VI Международной научной конференции по лиотропным жидким кристаллам совместно с симпозиумом “Успехи в изучении термотропных жидких кристаллов”, Иваново. – 2006. – С.25.
7. Вагапова, Л.И. Синтез и свойства новых оснований Манниха на каликс[4]резорциновой платформе, содержащих аминокетальные и аминокетонные фрагменты на верхнем ободе молекулы [Текст] / Л.И. Вагапова, А.Р. Бурилов, С.В. Бухаров, Г.Н. Нугуманова, Н.А. Мукменева, М.А. Пудовик, А.И. Коновалов // Сборник тезисов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Москва. – 2007. – Т.5. – С.172.
8. Vagapova, L.I. Synthesis and transformation of new calix[4]resorcinols, containing aminoaldehyde groups on the upper rim of the molecule [Text] / L.I. Vagapova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.I. Kononov // Abstracts of XIth international seminar on Inclusion compounds ISIC-11, Kyiv, Ukraine. – 2007. – P.164.
9. Вагапова, Л.И. Функционально-замещенные основания Манниха на каликс[4]резорциновой платформе, синтез и свойства [Текст] / Л.И. Вагапова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, В.В. Сякаев, А.И. Коновалов // Материалы устных докладов XI школы-конференции по органической химии, Екатеринбург. – 2008 – С.42 – 46.

Соискатель



Л.И. Вагапова

*Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф. 207
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ.
Подписано в печать 11.03.2009г. Усл. п.л 1,3
Заказ № К-6658. Тираж 120 экз. Формат 60х84 1/16.
Бумага офсетная. Печать - ризография.*

102